

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 9/70



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197130.1

[43]公开日 1998年1月28日

[11] 公开号 CN 1171736A

[22]申请日 95.6.1

[30]优先权

[32]94.11.29[33]JP[31]319117/94

[86]国际申请 PCT/JP95/01073 95.6.1

[87]国际公布 WO96/16642 日 96.6.6

[85]进入国家阶段日期 97.6.27

[71]申请人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺

[72]发明人 肥后成人 小森贤一 寺原孝明

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标  
事务所

代理人 孙 爱

权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 基质型贴剂

[57]摘要

公开了一种基质型贴剂,该基质型贴剂包含一粘合层,该粘合层中含有一种生理活性物质、一种有机酸、一种疏水性高分子原料、一种增粘性树脂、一种增塑剂和一种吸收促进剂。粘合层中优选含有 0.1 至 20% (w/w) 的生理活性物质、0.01 至 15% (w/w) 的有机酸、15 至 60% (w/w) 的疏水性高分子原料、10 至 70% (w/w) 的增粘性树脂、10 至 60% (w/w) 的增塑剂和 0.01 至 20% (w/w) 的吸收促进剂。有机酸优选为一种脂肪族羧酸、一种芳香族羧酸、一种烷基磺酸、一种烷基磺酸衍生物、一种胆酸衍生物或它们的水溶性无机盐。本发明的基质型贴剂能提高生理活性物质经皮的可吸收性,并完全减少了对皮肤的刺激作用。

(BJ)第 1456 号

## 权 利 要 求 书

1. 一种基质型贴剂，该基质型贴剂包含一粘合层，该粘合层中含有一种生理活性物质、一种有机酸、一种疏水性高分子原料、一种增粘性树脂、一种增塑剂和一种吸收促进剂。
2. 权利要求1的基质型贴剂，所述有机酸为一种脂肪族羧酸、一种芳香族羧酸、一种烷基磺酸、一种烷基磺酸衍生物、一种胆酸衍生物或它们的水溶性无机盐。
3. 权利要求1或2的基质型贴剂，所述有机酸是N-2-羟乙基哌啶-N'-2-乙烷磺酸、脱氢胆酸或它们的水溶性无机盐。
4. 权利要求2的基质型贴剂，所述水溶性无机盐是乙酸钠、丙酸钠或水杨酸钠。
5. 权利要求1至4中任一项的基质型贴剂，所述疏水性高分子原料是苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯或二者的混合物。
6. 权利要求1至5中任一项的基质型贴剂，所述增粘性树脂为一种饱和脂环烃或一种硬化松香的乙二醇酯。
7. 权利要求1至6中任一项的基质型贴剂，所述增塑剂是至少一种选自液态石蜡、克罗米能、水杨酸乙二醇酯和液态聚丁烯。
8. 权利要求1至7中任一项的基质型贴剂，所述吸收促进剂是1-薄荷醇、月桂醇或pirotiodecane。
9. 权利要求1的基质型贴剂，所述粘合层中含有0.1至20% (w/w)的生理活性物质、0.01至15% (w/w)的有机酸、15至60% (w/w)的疏水性高分子原料、10至70% (w/w)的增粘性树脂、10至60% (w/w)的增塑剂和0.01至20% (w/w)的吸收促进剂。
10. 权利要求1的基质型贴剂，所述粘合层中含有0.1至20% (w/w)的生理活性物质、0.1至10% (w/w)的有机酸、15至50% (w/w)的疏水性高分子原料、10至60% (w/w)的增粘性树脂、15至50% (w/w)的增塑剂和0.1至10% (w/w)的吸收促进剂。
11. 权利要求1的基质型贴剂，所述粘合层中含有0.1至20% (w/w)的生理

活性物质、0.1至5% (w/w) 的有机酸、20至40% (w/w) 的疏水性高分子原料、20至50% (w/w) 的增粘性树脂、20至40% (w/w) 的增塑剂和0.1至5% (w/w) 的吸收促进剂。

12. 权利要求1至11中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质为一种碱性药物。
13. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种支气管扩张药。
14. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种抗心律失常药。
15. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种麻醉止痛药。
16. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种心血管药。
17. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种骨骼肌松弛药。
18. 权利要求1至12中任一项的基质型贴剂，所述生理活性物质是一种抗过敏药。

## 基质型贴剂

### 技术领域

本发明涉及一种基质型贴剂，该贴剂提高了生理活性物质的可吸收性，减少了对皮肤的刺激作用。

### 背景技术

药物的给药方法已知有多种多样，如口服给药、直肠内给药、真皮内给药、静脉内给药等等。其中，口服给药应用广泛。不过口服给药的缺点是，药物吸收后易受到肝脏的初步同化作用，还有公认的给药后会出现暂时性血药浓度过高。此外，有报道在口服给药的条件下，会产生多种副作用，如胃肠道功能紊乱、恶心、食欲减退等。

为克服有关口服给药的缺点，近年来人们对经皮给药法进行了观察，并预期该方法能实现安全、持续的药物吸收。经皮给药的制剂已被研制出来，产品已经上市。

不过，经皮给药制剂中的药物经皮的可吸收性还是不够充分，据认为也没有充分达到目的。也就是说，由于正常皮肤具有防止外来物质侵入机体的屏障功能，药物组分又是以碱的形式单独用在通常的经皮给药制剂中的，多数情况下是不易实现药物组分充分的经皮吸收。

因此亟需一种方法可控制药物经由皮肤角质层的透过作用、并提高药物经皮的可吸收性，人们一般还对所谓的碱中经皮吸收促进剂进行了尝试。例如，已建议的吸收促进剂的专利，有与低级烷基酰胺的组合，如二甲基乙酰胺与乙醇、异丙醇、棕榈酸异丙酯等（美国专利 3472931），有 2-吡咯烷酮与一种适当的油、直链脂肪酸与醇酯的组合（美国专利 4017641），有低级醇与  $C_7-C_{20}$  醇、 $C_5-C_{30}$  脂肪烃、 $C_{19}-C_{26}$  脂肪族羧酸的酯醇、 $C_{10}-C_{24}$  单酯或二酯、 $C_{11}-C_{15}$  酮及水的组合（日本专利申请 61-249934）等等。不过，据认为这些常规的吸收促进剂或促进吸收的组合物对皮肤来说尚不够安全。

进一步地，据报道将一种药物与有机酸进行组合，可作为经皮给药制

剂组合物的一个实例。例如已提交的专利申请有一种条带制剂，是在一种天然橡胶压敏粘合剂中配制了戊酸倍他米松与一种有机酸的组合（日本专利申请 56-61312），一种条带制剂，是在一种丙烯酸类压敏粘合剂中配制了一种非甾族化合物的抗炎止痛剂与一种有机酸的组合（日本专利申请 62-126119），一种 pap 型制剂，是在一种苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物中配制了作为药物成分的水杨酸甲酯、一种乳化剂、一种有机酸、一种增塑剂、一种增粘性树脂及水的组合（日本专利申请 63-159315）。

不过，这些实例中有机酸的使用目的是提高稳定性和溶解度，控制 pH 等。此外，由于药物是酸性或中性的，而生理物质与有机酸形成了离子对，这些制剂无助于充分提高生理物质经皮的透过作用。

进一步地，人们试图改善碱性生理活性物质经皮的透过性质。例如，已提交的专利申请有一种条带制剂，是在一种丙烯酸类压敏粘合剂中配制了一种柠檬酸与异丙肾上腺素的组合（日本专利申请 63-79820），一种条带制剂，是在一种丙烯酸类压敏粘合剂中配制了一种有机酸与长春西汀的组合（日本专利申请 5-25039）等等。不过，这些制剂存在着药物释放所带来的刺激问题，而且释药量太少又不能达到充分的治疗效果。

因此，本发明是为了解决在先技术中的有关问题而作出的，本发明的目的是提供一种基质型贴剂，该贴剂提高了生理活性物质经皮的可吸收性，且在给药时完全减少了对皮肤的刺激作用。

### 发明内容

为达到上述目的，本发明人经认真研究发现，将一种生理活性物质、一种有机酸和一种吸收促进剂配制在一种基质型贴剂的粘合层中，从而完成的本发明中药物的经皮透过性质得到显著改善，将该贴剂给药时，对皮肤的刺激作用也完全减少了。

也就是说，本发明提供了一种基质型贴剂，该贴剂包含一粘合层，该粘合层含有一种生理活性物质、一种有机酸、一种疏水性高分子原料、一种增粘性树脂、一种增塑剂和一种吸收促进剂。

进一步地，本发明提供了一种基质型贴剂，其中的粘合层含有 0.1 至 20 % (w/w) 的生理活性物质、0.01 至 15 % (w/w) 的有机酸、15 至 60 % (w/w) 的疏水性高分子原料、10 至 70 % (w/w) 的增粘性树脂、10 至 60 % (w/w)

的增塑剂和 0.01 至 20 % (w/w) 的吸收促进剂。

以下将对本发明进行详细阐述。

用于本发明粘合层中的“有机酸”不仅指有机酸类，还包括其水溶性无机盐。水溶性无机盐举例来说有钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐等。

有机酸及其水溶性无机盐举例来说有脂肪族（单、二、三）羧酸类（如乙酸、丙酸、异丁酸、己酸、乳酸、马来酸、丙酮酸、草酸、琥珀酸、酒石酸等），芳香族羧酸类（如苯二甲酸、水杨酸、苯甲酸、乙酰水杨酸等），烷基磺酸类（如乙烷磺酸、丙基磺酸、丁烷磺酸、聚氧乙烯烷基醚磺酸等），烷基磺酸衍生物类（如 N-2-羟乙基哌啶-N'-2-乙烷磺酸（以下简称“HEPES”）），胆酸衍生物类（如脱氢胆酸等）及其水溶性无机盐。

其中优选 HEPES、脱氢胆酸、乙酸钠、丙酸钠和水杨酸钠，最优选乙酸钠、丙酸钠和水杨酸钠。

这些有机酸的配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 0.01 至 15 % (w/w)，更优选为 0.1 至 10 % (w/w)，最优选为 0.1 至 5 % (w/w)。若有机酸的用量少于 0.01 % (w/w)，则基质型贴剂的药物透过量不足，若用量超过 15 % (w/w)，对皮肤的刺激作用提高了，因此是不可取的。

此外，任何与有机酸形成离子对的碱性药物可作为生理活性物质，配制在本发明的基质型贴剂的粘合层中。举例来说，有催眠镇静药（如巴比妥、硝基安定），解热止痛药（如酒石酸布托啡诺、喷他佐辛），兴奋抗催眠剂（去氧麻黄碱、贝美格），抗焦虑药（甲丙氯酯、丙咪嗪），局部麻醉剂（利多卡因、普鲁卡因），治疗血内尿酸过多的药物（别嘌醇），治疗排尿障碍的药物（盐酸奥昔布宁），骨骼肌松弛药（盐酸替托尼定、盐酸乙哌立松、pridinol mesilate），自律药（盐酸carpronium、草酸新斯的明），治疗帕金森症的药物（盐酸三己芬迪、盐酸金刚烷胺），抗组胺药（美喹他嗪、苯海拉明），支气管扩张药（盐酸妥洛特罗、丙卡特罗），强心剂（盐酸异丙肾上腺素、氨茶碱），冠状血管舒张药（地尔硫卓、尼可地尔、硝苯地平），毛细血管舒张药（烟卡酯、盐酸妥拉唑啉），心血管药（氟桂利嗪、ibudilast），抗心律失常药（阿替洛尔、盐酸阿普洛尔），抗过敏药（富马酸酮替芬、美喹他嗪），止吐药（倍他司汀、地芬尼多），麻醉止痛药（吗啡、柠檬酸芬太尼），及其药学上可接受的

无机或有机盐。其中，优选支气管扩张药、抗心律失常药、麻醉止痛药、心血管药、骨骼肌松弛药和抗过敏药。

这些生理活性物质既可以单独使用，也可以两种或多种共同使用。生理活性物质的配制用量以粘合层组合物总量计，为 0.1 至 20 % (w/w)。若用量少于 0.1 % (w/w)，则基质型贴剂的药物透过量不足，若用量超过 20 % (w/w)，可观察到对皮肤的刺激作用，如发红，因此是不可取的。

作为配制在本发明基质型贴剂的粘合层中的疏水性高分子原料，举例来说有苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物（以下简称为“SIS”）、异戊二烯橡胶、聚异丁烯（以下简称为“PIB”）、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（以下简称为“SBS”）、苯乙烯-丁二烯橡胶（简称为“SBR”）和丙烯酸聚合物（至少两种物质的共聚物，该两种物质选自丙烯酸 2-乙基己基酯、乙酸乙烯基酯、异丁酸、丙烯酸甲氧基乙基酯和丙烯酸）。其中，最优选 SIS、PIB 和这两种物质的混合物。

这些疏水性高分子原料的配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 15 至 60 % (w/w)，更优选为 15 至 50 % (w/w)，最优选为 20 至 40 % (w/w)。若疏水性高分子原料的用量少于 15 % (w/w)，则不能形成粘合层，若用量超过 60 % (w/w)，则透过性不足，因此是不可取的。

作为配制在本发明基质型贴剂的粘合层中的增粘性树脂，举例来说有松香衍生物（如松香、松香的甘油酯、硬化松香、硬化松香的甘油酯、松香的季戊四醇酯等），饱和脂环烃类树脂，萜烯酚，马来酸树脂等。其中，最优选硬化松香的甘油酯和饱和脂环烃类树脂。

增粘性树脂的配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 10 至 70 % (w/w)，更优选为 10 至 60 % (w/w)，最优选为 20 至 50 % (w/w)。若增粘性树脂的用量少于 10 % (w/w)，则贴剂的粘合力不够，若用量超过 70 % (w/w)，则粘合力又太大，且在药物释放时对皮肤的刺激作用也增加了，因此是不可取的。

作为配制在本发明基质型贴剂的粘合层中的增塑剂，举例来说有石油润滑油类（如链烷烃工艺油、环烷烃工艺油、芳香烃工艺油等），角鲨烷，角鲨烯，植物油（如橄榄油、Tsubaki 油、蓖麻油、妥尔油、花生油），二元酸酯（如邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸辛酯等），液态橡胶（如聚

丁烯、液态异戊二烯橡胶)，二甘醇，聚乙二醇，乙二醇水杨酸酯，丙二醇，二丙二醇，克罗米能等。其中，最优选液态石蜡、克罗米能、乙二醇水杨酸酯、液态聚丁烯及这些物质的任意组合。

增塑剂的配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 10 至 60 % (w/w)，更优选为 15 至 50 % (w/w)，最优选为 20 至 40 % (w/w)。若增塑剂的用量少于 10 % (w/w)，则透过性不足，若用量超过 60 % (w/w)，则不能维持贴剂所需的足够的内聚力，因此是不可取的。

作为配制在本发明基质型贴剂的粘合层中的吸收促进剂，可使用任何确实有促进皮肤吸收作用的常用化合物。例如有  $C_6$ - $C_{20}$  脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯或醚、芳族有机酸、芳族醇、芳族有机酸酯或醚，这些化合物可以是饱和的或不饱和的，可以是环状的、直链的或支链的。进一步举例来说有乳酸酯类、乙酸酯类、单萜化合物类、倍半萜化合物类、Azone、Azone 衍生物类、甘油脂肪酸酯类、脱水山梨糖醇脂肪酸酯类（司盘类）、多乙氧基醚类（吐温类）、聚乙二醇脂肪酸酯类、聚氧乙烯硬化蓖麻油类（HCO 类）、蔗糖脂肪酸酯类等等。具体来说，优选辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、鲸蜡醇、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸肉豆蔻基酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、水杨酸甲酯、肉桂酸、肉桂酸甲酯、甲苯酚、鲸蜡醇乳酸酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、香叶醇、百里酚、丁子香酚、萜品醇、1-薄荷醇、冰片、右旋苌烯、isoeugenol、isoborneol、橙花醇、消旋樟脑、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、polysorbate 20、聚乙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单硬脂酸酯、HCO-60（硬化蓖麻油）、1-[2-(癸基硫代)乙基]氮杂环戊烷-2-酮（以下简称为“pirotiodecane”），最优选 1-薄荷醇、月桂醇和 pirotiodecane。

吸收促进剂的配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 0.01 至 20 % (w/w)，更优选为 0.1 至 10 % (w/w)，最优选为 0.1 至 5 % (w/w)。若吸收促进剂的用量少于 0.01 % (w/w)，则基质型贴剂所需的透过性不够，若用量超过 20 % (w/w)，则产生明显的皮肤刺激作用，如发红和水肿等，因此是不可取的。



如有必要，可进一步将一种抗氧化剂、填充剂、交联剂、防腐剂、紫外线吸收剂等配制在本发明基质型贴剂的粘合层中。

作为抗氧化剂，优选生育酚及其衍生物、抗坏血酸、硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸、二丁羟基甲苯（以下简称为“BHT”）、丁羟基茴香醚等。抗氧化剂的配制用量以基质型贴剂的粘合层组合物总量计，优选为 10 % (w/w) 或更低，更优选为 5 % (w/w) 或更低，最优选为 2 % (w/w) 或更低。

作为填充剂，优选碳酸钙、碳酸镁、硅酸盐（如硅酸铝、硅酸镁等）、硅酸、硫酸钡、磷酸钙、锌酸钙、氧化锌、氧化钛等。

作为交联剂，优选热固性树脂类如氨基酸树脂、酚树脂、环氧树脂、醇酸树脂，不饱和聚酯类，异氰酸化合物，嵌段异氰酸化合物，有机交联剂，无机交联剂如金属或金属化合物。

作为防腐剂，优选对氧苯甲酸乙酯、对氧苯甲酸丙酯、对氧苯甲酸丁酯等。

作为紫外线吸收剂，优选对氨基苯甲酸衍生物、氨基酸衍生物、水杨酸衍生物、香豆素衍生物、氨基酸化合物、咪唑啉衍生物、嘧啶衍生物、二恶烷衍生物等。

抗氧化剂、填充剂、交联剂、防腐剂和紫外线吸收剂的总共配制用量以粘合层组合物总量计，优选为 10 % (w/w) 或更低，更优选为 5 % (w/w) 或更低，最优选为 2 % (w/w) 或更低。

含有上述组合物的粘合层可通过任何方法制备。例如，将含有药物的碱性成分溶于一种诸如甲苯、己烷、乙酸乙酯等的溶剂中，然后涂在一张可释放的衬纸或背衬上，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的制剂。进一步地讲，将含有药物的碱性成分热熔，并涂在一张背衬或可释放的衬纸上，再将一张背衬放置在所得粘合层上，便得到本发明的制剂。

此外，本发明的基质型贴剂可以包含一个背层，其上构成了粘合层，只要粘合层中具有上述含有有机酸及生理活性物质的组合物，对任何其它构成此二要素的结构和原料是没有限制的。例如，本发明的基质型贴剂背层上构成了粘合层，可进一步在粘合层上具有一个可释放的衬纸层。

背层优选包含一种柔软材料，例如，织物、聚氨基甲酸乙酯、聚酯、聚乙酸乙烯酯、盐酸聚偏二氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚

对苯二甲酸丙二醇酯、纸、铝片等，或其复合材料。

使用本发明的基质型贴剂，生理活性物质可被连续透皮吸收，进入血液循环。而且，本发明基质型贴剂完全减少了皮肤刺激。此外，口服给药给消化系统带来的副作用和伴随血药浓度迅速升高而产生的中枢神经系统的副作用都被抑制了。

通过以下实施例和对比例将对本发明进行更详尽的阐述。不过，本发明并不限于这些实施例，在不超出本发明范围的情况下，将本发明作一些修改和变化，这对本领域的技术人员来说是显而易见的。实施例和对比例中的“%”均指% (w/w)。

#### 实施例 1

SIS (Califlex D-1111: 壳牌公司制造)	16.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100: 埃克森公司制造)	1.5 %
PIB (Vistanex LMMH: 埃克森公司制造)	6 %
饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100: Arakawa 化学有限公司制造)	29.5 %
液态石蜡 (Cryстал 352: 埃索公司制造)	39.5 %
Pirotiodecane	2 %
乙酸钠	1.5 %
富马酸酮替芬	2 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox BHT: Yoshitomi 药学工业有限公司制造)	0.5 %
<hr/>	
总量	100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张聚酯制成的背衬（该背衬也用于实施例 2 至 17、对比例 1 至 13 中），便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 2

SIS (Califlex D-1111)	16.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	1.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %

饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)	30 %
液态石蜡 (Crystol 352)	37 %
Pirotiodecane	3 %
乙酸钠	1.5 %
柠檬酸芬太尼	3 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔, 涂在一张可释放的衬纸上, 涂覆厚度为 100 微米, 再放置一张背衬, 便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 3

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯 (Foral 85: Rika Hercules 有限公司制造)	35 %
液态石蜡 (Crystol 352)	27.6 %
克罗米能	5 %
Pirotiodecane	3 %
乙酸钠	0.4 %
盐酸替托尼定	1.5 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔, 涂在一张可释放的衬纸上, 涂覆厚度为 100 微米, 再放置一张背衬, 便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 4

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %

PIB(Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯(KE-100: Arakawa 化学有限公司制造)	35 %
液态石蜡(Crystol 352)	19.5 %
水杨酸乙二醇酯	10 %
1-薄荷醇	5 %
水杨酸钠	1 %
盐酸替托尼定	2 %
硅酸铝	1 %
BHT(Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔,涂在一张可释放的衬纸上,涂覆厚度为 100 微米,再放置一张背衬,便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 5

PIB(Vistanex MM-L-100)	38.4 %
硬化松香酯(KE-311: Arakawa 化学有限公司制造)	20 %
液态石蜡(Crystol 352)	35 %
液态聚丁烯(HV-300: 日本石油化学有限公司制造)	5 %
1-薄荷醇	0.1 %
乙酸钠	0.5 %
盐酸妥洛特罗	1 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分溶解在甲苯溶剂中,涂在一张可释放的衬纸上,涂覆厚度为 100 微米。然后,干燥除去溶剂,再放置一张背衬,便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 6

SIS(Califlex D-1111)	20 %
硬化松香酯(KE-311)	50 %
液态石蜡(Crystol 352)	20 %

月桂醇	1 %
丙酸钠	5 %
盐酸阿普洛尔	3 %
BHT (Yoshinox)	1 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 7

SIS (Califlex D-1111)	36.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	3.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	20 %
饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)	10 %
液态石蜡 (Crystol 352)	15 %
Pirotiodecane	10 %
丙酸钠	0.2 %
富马酸酮替芬	3.5 %
硅酸铝	0.8 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 8

PIB (Vistanex MM-L-100)	15 %
硬化松香酯 (Foral 85)	70 %
克罗米能	10 %
Pirotiodecane	2.5 %
乙酸钠	0.5 %
盐酸替托尼定	2 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 9

SIS (Califlex D-1111)	10 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	5 %
饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)	20 %
液态石蜡 (Crystol 352)	18 %
克罗米能	5 %
1-薄荷醇	20 %
水杨酸钠	15 %
柠檬酸芬太尼	5 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	1 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 10

PIB (Vistanex MM-L-100)	15 %
硬化松香酯 (Foral 85)	10 %
液态石蜡 (Crystol 352)	60 %
Pirotiodecane	2 %
乙酸钠	10 %
盐酸妥洛特罗	3 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度

为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 11

SIS (Califlex D-1111)	26.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	3.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	20 %
硬化松香酯 (Foral 85)	20 %
液态石蜡 (Crystol 352)	15 %
月桂醇	10 %
丙酸钠	0.2 %
盐酸阿普洛尔	3.5 %
硅酸铝	0.8 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 12

PIB (Vistanex MM-L-100)	16 %
硬化松香酯 (Foral 85)	60 %
克罗米能	15 %
Pirotiodecane	5 %
乙酸钠	1 %
盐酸替托尼定	3 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 13

SIS (Califlex D-1111)	13.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	4 %
硬化松香酯 (Foral 85)	20 %
液态石蜡 (Crystol 352)	20 %
液态聚丁烯 (HV-300)	25 %
克罗米能	5 %
1-薄荷醇	5 %
丙酸钠	1.2 %
盐酸妥洛特罗	5 %
硅酸铝	0.8 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 14

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯 (Foral 85)	35 %
液态石蜡 (Crystol 352)	27.6 %
克罗米能	5 %
Pirotidecane	3 %
乙酸钠	0.4 %
盐酸妥洛特罗	1.5 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，



再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 15

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯 (Foral 85)	35 %
液态石蜡 (Crystol 352)	19.5 %
乙二醇水杨酸酯	10 %
1-薄荷醇	5 %
水杨酸钠	1 %
盐酸酮替芬	2 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 16

PIB (Vistanex MM-L-100)	15 %
硬化松香酯 (Foral 85)	70 %
克罗米能	10 %
Pirotiodecane	2.5 %
乙酸钠	0.5 %
柠檬酸芬太尼	2 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 17

PIB(Vistanex MM-L-100)	16 %
硬化松香酯(Foral 85)	60 %
克罗米能	15 %
Pirotiodecane	5 %
乙酸钠	1 %
盐酸阿普洛尔	3 %

---

总量 100 %

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 18

乙酸钠	1.5 %
Pirotiodecane	2.0 %
液态石蜡(Crystol 352)	36.5 %
多萜树脂增粘剂	29.5 %
PIB(Vistanex MM-L-100)	7.5 %
SIS(Califlex D-1111)	16.5 %
BHT(Yoshinox)	1.5 %
富马酸酮替芬	5.0 %

---

总量 100 %

上述成分除乙酸钠、Pirotiodecane 和富马酸酮替芬以外，均在 180℃下溶解、混合。然后加入其余成分，使其分散，便得到一均匀混合物。将混合物在一张 30 微米厚的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜上分成薄片，使成 100 微米厚的粘合层，便制得本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 19

乙酸钠	5.0 %
液态石蜡(Crystol 352)	6.5 %
油溶性酚树脂增粘剂(Tamanol 521: Arakawa 化学有限公司制造)	37.5 %

PIB(Vistanex MM-L-100)	7.5 %
SIS(Califlex D-1111)	30.5 %
BHT(Yoshinox)	1.0 %
月桂醇	2.0 %
富马酸酐替芬	10.0 %

---

总量	100 %
----	-------

上述成分除月桂醇、乙酸钠和富马酸酐替芬以外，均在180℃下溶解、混合。然后加入其余成分，使其分散，便得到一均匀混合物。将混合物在一张30微米厚的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜上分成薄片，使成100微米厚的粘合层，便制得本发明的基质型贴剂。

#### 实施例 20

乙酸钠	0.5 %
液态石蜡(Crystol 352)	39.4 %
松香增粘剂	32.5 %
PIB(Vistanex MM-L-100)	7.5 %
SIS(Califlex D-1111)	16.5 %
BHT(Yoshinox)	1.5 %
Pirotiodecane	2.0 %
富马酸酐替芬	0.1 %

---

总量	100 %
----	-------

上述成分除 Pirotiodecane、富马酸酐替芬和乙酸钠以外，均在180℃下溶解、混合。然后加入其余成分，使其分散，便得到一均匀混合物。将混合物在一张30微米厚的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜上分成薄片，使成100微米厚的粘合层，便制得本发明的基质型贴剂。

#### 对比例 1

SIS(Califlex D-1111)	16.5 %
PIB(Vistanex MM-L-100)	1.5 %
PIB(Vistanex LMMH)	6 %

饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)	29.5 %
液态石蜡 (Crystol 352)	41 %
Pirotiodecane	2 %
富马酸酐替芬	2 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 2

SIS (Califlex D-1111)	16.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	1.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)	30 %
液态石蜡 (Crystol 352)	38.5 %
Pirotiodecane	3 %
柠檬酸芬太尼	3 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 3

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯 (Foral 85)	35 %
液态石蜡 (Crystol 352)	28 %

克罗米能	5 %
Pirotiodecane	3 %
盐酸替托尼定	1.5 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 4

SIS (Califlex D-1111)	17.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	2.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	6 %
硬化松香酯 (KE-100)	35 %
液态石蜡 (Crystol 352)	20.5 %
乙二醇水杨酸酯	10 %
1-薄荷醇	5 %
盐酸替托尼定	2 %
硅酸铝	1 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 5

PIB (Vistanex MM-L-100)	38.4 %
硬化松香酯 (KE-311)	20 %
液态石蜡 (Crystol 352)	35.5 %
聚丁烯 (HV-300)	5 %
1-薄荷醇	0.1 %

盐酸妥洛特罗

1 %

总量

100 %

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 6

SIS (Califlex D-1111)

20 %

硬化松香酯 (KE-311)

50 %

液态石蜡 (Crystol 352)

25 %

月桂醇

1 %

盐酸阿普洛尔

3 %

BHT (Yoshinox)

1 %

总量

100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 7

SIS (Califlex D-1111)

36.5 %

PIB (Vistanex MM-L-100)

3.5 %

PIB (Vistanex LMMH)

20 %

饱和脂环烃类树脂 (Arcon P-100)

10 %

液态石蜡 (Crystol 352)

25 %

丙酸钠

0.2 %

富马酸酮替芬

3.5 %

硅酸铝

0.8 %

BHT (Yoshinox)

0.5 %

总量

100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，

再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 8

PIB(Vistanex MM-L-100)	15 %
硬化松香酯(Foral 85)	70 %
克罗米能	12.5 %
乙酸钠	0.5 %
盐酸替托尼定	2 %

---

总量 100 %

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 9

SIS(Califlex D-1111)	10 %
PIB(Vistanex MM-L-100)	5 %
饱和脂环烃类树脂(Arcon P-100)	20 %
液态石蜡(Crystol 352)	38 %
克罗米能	5 %
水杨酸钠	15 %
柠檬酸芬太尼	5 %
硅酸铝	1 %
BHT(Yoshinox)	1 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 10

PIB(Vistanex MM-L-100)	15 %
硬化松香酯(Foral 85)	10 %
液态石蜡	62 %

乙酸钠	10 %
盐酸妥洛特罗	3 %

---

总量 100 %

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 11

SIS (Califlex D-1111)	26.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	3.5 %
PIB (Vistanex LMMH)	20 %
硬化松香酯 (Foral 85)	20 %
液态石蜡 (Crysol 352)	25 %
丙酸钠	0.2 %
盐酸阿普洛尔	3.5 %
硅酸铝	0.8 %
BHT (Yoshinox)	0.5 %

---

总量 100 %

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 12

PIB (Vistanex MM-L-100)	16 %
硬化松香酯 (Foral 85)	60 %
克罗米能	20 %
乙酸钠	1 %
盐酸替托尼定	3 %

---

总量 100 %

将全部成分溶解在甲苯溶剂中，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度



为 100 微米。然后，干燥除去溶剂，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

#### 对比例 13

SIS (Califlex D-1111)	13.5 %
PIB (Vistanex MM-L-100)	4 %
硬化松香酯 (Foral 85)	20 %
液态石蜡 (Crystol 352)	25 %
液态聚丁烯 (HV-300)	25 %
克罗米能	5 %
丙酸钠	1.2 %
盐酸妥洛特罗	5 %
硅酸铝	0.8 %
BGH (Yoshinox)	0.5 %

---

总量	100 %
----	-------

将全部成分热熔，涂在一张可释放的衬纸上，涂覆厚度为 100 微米，再放置一张背衬，便得到一基质型贴剂。

对比例 1 至 6 分别与实施例 1 至 6 相对应。在对比例 1 至 6 中，基质型贴剂的制备方法与所对应的实施例相同，只是没有使用有机酸或其盐，而实施例使用了有机酸或其盐，而且，对比例提高了增塑剂的用量。

此外，对比例 7 至 13 分别与实施例 7 至 13 相对应。在对比例 7 至 13 中，基质型贴剂的制备方法与所对应的实施例相同，只是没有使用吸收促进剂，而且，提高了增塑剂的用量。

使用人皮肤通过体外透皮试验，对每一个由实施例 1 至 13 与对比例 1 至 13 得到的贴剂的透皮性质进行了评价。进一步地，使用人皮肤测定了皮肤刺激指数（SI 值），以表征每一个由实施例 1 至 6 与对比例 1 至 6 得到的贴剂对皮肤的刺激作用。

#### 试验例 1

（使用人皮肤的透皮试验）

将购来的冷冻人腹部皮肤融化，小心地除去皮侧的脂肪组织，然后用

皮刀将皮肤切成 350 微米厚，置于径流细胞中（1 厘米<sup>2</sup>），在该径流细胞中以 37℃ 热水围绕外周进行循环，这样使皮侧成为一感受层。每一个由实施例 1 至 20 和对比例 1 至 6 制得的基质型贴剂均贴在角质层一侧，并用生理盐水以每小时 5 毫升流向感受层，在 24 小时内每小时取样一次。精确测定每小时收集到的溶液流速，用高效液相色谱法测定药物浓度。计算每小时的透过速率，按照下列公式测定稳定状态下的透皮速率。

透皮速率（微克/厘米<sup>2</sup>/小时）= {样本浓度（微克/毫升）× 流速（毫升/小时）} / 贴剂给药的表面积（厘米<sup>2</sup>）。

结果见表 1。

表 1

例	透皮速率 (微克/厘米 <sup>2</sup> /小时)
实施例 1	1.35
对比例 1	0.03
实施例 2	1.45
对比例 2	0.15
实施例 3	1.78
对比例 3	0.08
实施例 4	2.23
对比例 4	0.12
实施例 5	1.03
对比例 5	0.05
实施例 6	1.87

对比例 6	0.15
-----	-----
实施例 7	2.05
对比例 7	0.13
-----	-----
实施例 8	1.24
对比例 8	0.19
-----	-----
实施例 9	3.67
对比例 9	0.25
-----	-----
实施例 10	2.45
对比例 10	0.17
-----	-----
实施例 11	3.76
对比例 11	0.10
-----	-----
实施例 12	2.89
对比例 12	0.32
-----	-----
实施例 13	3.08
对比例 13	0.57
-----	-----

## 试验例 2

(对皮肤的初步刺激试验)

将每一个由实施例 1 至 6 和对比例 1 至 6 制得的贴剂切成 10 厘米<sup>2</sup>大小, 贴在正常人的背部皮肤上达 24 小时。用肉眼观察药物刚开始释放和释放后 24 小时的皮肤状况, 按照表 2 给出的指标测定皮肤刺激指数。结果见表 3。

表 2

结果	指 标 皮肤状况	分值
-	无反应	0
±	轻微红斑 (发红)	0.5
+	红斑	1.0
++	红斑和水肿	2.0
+++	红斑、水肿、丘疹和小水疱	3.0
++++	大水疱	4.0

刺激指数 = ( 每一个受治疗者刚开始释放或释放后 24 小时中的较大值总和 / 受治疗者人数 ) × 100

表 3

例	皮肤刺激指数 ( SI 值 )
实施例 1	3.0
对比例 1	5.6
实施例 1	8.5
对比例 1	11.3
实施例 1	5.7
对比例 1	10.2
实施例 1	13.7
对比例 1	16.4
实施例 1	5.8
对比例 1	8.5

实施例 1	18.3
对比例 1	19.6

使用本发明的基质型贴剂，可使粘合层中含有的生理活性物质连续、高效经皮吸收进入循环血液。此外，本发明的基质型贴剂在给药时完全减少了对皮肤的刺激作用。

进一步地，使用本发明的基质型贴剂，可达到持续、有效的血药浓度，且不象口服给药中那样，会经过肝脏首过效应的代谢。而且，口服给药中因血药浓度迅速升高所致的副作用也得到了抑制。